WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07K 11/02, C07D 273/00, A61K 31/38

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 96/11945

A2

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

25. April 1996 (25.04.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/03926

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Oktober 1995 (05.10.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 37 198.5

18. Oktober 1994 (18.10.94) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen

(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Bechhausen 73, D-42929 Wermelskirchen (DE). PLANT, Andrew [GB/DE]; Walter-Flex-Strasse 20, D-51373 Leverkusen (DE). JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-51383 Leverkusen (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grunder Mühle 2, D-51381 Leverkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter:

BAYER

AKTIENGE-

SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

FI, HU, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES,

FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ,

(54) Title: CYCLIC DEPSIPEPTIDE SULFONYLATION, SULFENYLATION AND PHOSPHORYLATION PROCESS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SULFONYLIERUNG, SULFENYLIERUNG UND PHOSPHORYLIERUNG VON CYCLIS-CHEN DEPSIPEPTIDEN

(57) Abstract

A process is disclosed for the aromatic sulfonylation, sulfenylation, thiocyanisation and phosphorylation of cyclic depsipeptides with 6 to 24 ring atoms, composed of α-hydroxycarboxylic acids and α-aminoacids and containing at least one phenyl residue. The process is characterised in that said cyclic depsipeptides are reacted with sulfonylation, sulfenylation, thiocyanisation or phosphorylation reactives, if required in the presence of catalysts, auxiliary substances and/or diluents. Also disclosed are the new compounds so obtained and their use as endoparasiticides.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur aromatischen Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren und  $\alpha$ -Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man diese cyclischen Depsipeptide mit Sulfonylierungs-, Sulfenylierungs-, Thiocyanierungs- oder Phosphorylierungsreagenzien gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln umsetzt sowie neue so erhaltene Verbindungen und ihre Verwendung als Endoparasitizide.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
ΑU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Norwegen Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	
BY	Belarus	JP	Japan		Portugal
CA	Kanada	KE	Kenya	RO	Rumānien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	RU	Russische Föderation
CG	Kongo	KP		SD	Sudan
CH	Schweiz	KR	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CI.	Côte d'Ivoire		Republik Korea	SI	Slowenien
CM	Kamenin	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CN		LI	Liechtenstein	SN	Senegal
	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

20

25

# <u>Verfahren zur Sulfonylierung, Sulfenylierung und Phosphorylierung von</u> cyclischen Depsipeptiden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden sowie neue Verbindungen und deren Verwendung als Endoparasitizide.

Cyclische Depsipeptide und ihre Wirkung als Endoparasitizide sind bereits bekannt aus EP 381 173, PCT WO 93/19 053. Die Wirkung dieser Verbindungen ist jedoch nicht in jedem Fall befriedigend.

# Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind

- 10 1. Verfahren zur aromatischen Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α.-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man diese cyclischen Depsipeptide mit Sulfonylierungs-, Sulfenylierungs-, Thiocyanierungs- oder Phosphorylierungsreagenzien gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln umsetzt.
  - aromatisch sulfonylierte, sulfenylierte, thiocyanierte und/oder phosphorylierte cyclische Depsipeptide mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α.-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten.

Cyclische Depsipeptide, die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden, sind üblicherweise fermentativ hergestellte Naturstoffe. Von ihrer Struktur her sind sie vergleichbar mit Proteinen. Man würde daher erwarten, daß sie gegenüber aggressiven Chemikalien empfindlich reagieren und ganz oder zumindest teilweise zerstört werden. Überraschenderweise wurde gefunden, daß das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt werden kann, ohne den

Grundkörper der Depsipeptide zu zerstören. Man gelangt so zu Verbindungen, die am Phenylring sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert sind und die sich durch hervorragende endoparasitizide Wirkung auszeichnen.

Bevorzugt wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen und bevorzugten Verbindungen der Formel (I) eingesetzt,

in welcher mindestens einer der Reste

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> für Phenyl oder Benzyl steht, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist

10 und in welcher ansonsten die Reste

in welcher

 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, C<sub>1-4</sub> -Alkoxy, Aryloxy, Hetaryloxy, Carboxy, O O II (-COH), Carboxamid, (-O-C-NH<sub>2</sub>), Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, -SH

oder C<sub>1-4</sub>-Alkylthio substituiert sein kann, ferner für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl oder Aralkyl stehen,

 $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder  $C_{1-4}$ -Alkylthio substituiert sein können, sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl, Hetaryl oder Aralkyl stehen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher mindestens einer der Reste R<sup>3</sup> bis R<sup>10</sup> für Benzyl steht, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist und in welcher ansonsten die Reste die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in welcher einer oder beide Reste R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> für Benzyl stehen, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist und in welcher ansonsten die Reste die oben angegebene Bedeutung haben.

Als Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylreste seien genannt:

Hal für Halogen steht,

wobei

20

A für Halogen, Hydroxy, -OR, -NH<sub>2</sub>, -NHR', -NR'R" steht,

R für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl oder Aralkyl steht,

R' für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,

R" für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,

WO 96/11945 PCT/EP95/03926

- 4 -

und die Reste R' und R" gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoffatom für einen gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest stehen, der noch weitere Heteroatome wie N, O oder S enthalten kann.

Gegebenenfalls substituiertes Alkyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, genannt.

5

10

15

20

25

30

Gegebenenfalls substituiertes Alkenyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Ethenyl, Propenyl-(1), Propenyl-(2) und Butenyl-(3) genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 6, insbesondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkoxy in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propoxy und n-, o- und t-Butoxy genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkylthio in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methylthio, Ethylthoi, n- und i-Propylthio, n-, o- und t-Butylthio genannt.

Halogenalkyl in den allgemeinen Formeln enthält 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 9, insbesondere 1 bis 5 gleiche oder verschiedene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethyl,

20

25

30

Chlor-di-fluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und Pentafluormethyl, Perfluor-t-butyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Aryl in den allgemeinen Formeln bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Gegebenenfalls substituiertes Aralkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet gegebenenfalls im Arylteil und/oder Alkylteil substituiertes Aralkyl mit vorzugsweise 6 oder 10, insbesondere 6 Kohlenstoffatomen im Arylteil (vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl) und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt sein kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Benzyl und Phenylethyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Hetaryl allein oder als Bestandteil eines Restes bedeutet in den allgemeinen Formeln 5- bis 7-gliedrige Ringe mit vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen. Als Heteroatome stehen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Furyl, Thiophenyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1.2 3- und 1,2,4-Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-, 1.3 4- 1,2,4- und 1,2,5-Oxadiazolyl, Azepinyl, Pyrrolyl, Isopyrrolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-, 1,2,4- und 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4- 1,2,3-, 1,3,6- und 1,2,6-Oxazinyl, Oxepinyl, Thiepinyl und 1,2,4-Diazepinyl genannt.

Die gegebenenfalls substituierten Reste der allgemeinen Formeln können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethyltho, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere

10

15

1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Difluormethyl, Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, insbesondere Fluor, Chlor, Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methylethylamino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-Butylamino; Acylreste wie Carboxyl; Carboxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Alkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogenalkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen mit 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfinyl; Sulfonyl (-SO<sub>3</sub>H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Halogenalkylsulfonyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Triflormethylsulfonyl, Perfluor-t,n,s-butylsulfonyk; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl; Acyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy, die ihrerseits einen der oben genannten Substituenten

tragen können sowie der Formiminorest —C=N-O-Alkyl

- 20 Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I) eingesetzt, in welcher
  - R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, OH, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, sowie für Benzyl oder Phenylethyl stehen, die gegebenenfalls durch die bei Phenyl angegebenen Reste substituiert sein können;
- R<sup>3</sup> bis R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, wobei mindestens einer dieser Reste für Benzyl steht, dessen Phenylierung sulfenyliert, sulfonyliert oder phosphoryliert ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, s-, t-Butyl stehen,

10

15

20

25

30

- R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> für Wasserstoff, geradkettiges C<sub>1-5</sub>-Alkyl oder verzweigtes C<sub>4-5</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, die gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, insbesondere Methylthio, Ethylthio substituiert sein kann sowie für Isobutyl oder s-Butyl und ferner für Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder Hetarylmethyl steht, die gegebenenfalls durch Nitro, oder einen Rest -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, wobei R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl stehen oder R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gemeinsam mit dem angrenzenden N-Atom für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring stehen, der gegebenenfalls durch weitere O-, S- und N-Atome unterbrochen sein kann und gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert ist, oder durch Halogen insbesondere Chlor substituiert sein können.
- R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Vinyl, Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch Methoxy, Ethoxy. Imidazolyl, Indolyl, Methylthio, Ethylthio substituiert sein können sowie für Isopropyl, s-Butyl ferner für gegebenenfalls halogensubstituiertes Phenyl, Benzyl, Phenylethyl oder Hetarylmethyl stehen,

wobei mindestens einer der Reste R<sup>3</sup> oder R<sup>10</sup> für Benzyl steht, dessen Phenylrest durch einen der oben angegebenen Sulfonyl-, Sulfenyl- oder Phosphorylreste substituiert ist.

Die neuen aromatischen sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten oder phosphorylierten cyclischen Depsipeptide der Formel (I) sowie deren Saureadditions-Salze und Metallsalz-Komplexe besitzen sehr gute anthelminthische Eigenschaften und können bevorzugt im Bereich der Veterinärmedizin eingesetzt werden. Überraschenderweise zeigen sie bei der Bekämpfung von Wurmerkrankungen eine bessere Wirksamkeit konstitutionell ähnliche, vorbekannte Verbindungen gleicher Wirkungsrichtung.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden als Sulfonylierungsund Sulfenylierungsreagenzien Halogensulfonsäuren (HalSO<sub>3</sub>H), insbesondere Chlorsulfonsäure, sowie deren Derivate, Dihalogensulfid, insbesondere Dichlorsulfid sowie seine Derivate, Halogensulfensäure, insbesondere Chlorsulfensäure, Sulfenylhalogenide, insbesondere Sulfenylchloride, Disulfide, Schwefelsäure WO 96/11945 PCT/EP95/03926

- 8 -

(Oleum) gegebenenfalls in einem gegen die Reagenzien inerten Verdünnungsmittel sowie gegebenenfalls in Gegenwart von Lewis-Säuren eingesetzt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden als Thiocyanierungsreagenzien Rhodanidsalze, insbesondere Kupfer(II)rhodanid und Ammoniumrhodanid oder Dirhodan ((SCN)<sub>2</sub>), gegebenenfalls in einem gegen die Reagenzien inerten Verdünnungsmittel sowie gegebenenfalls in Gegenwart von Lewis-Säuren eingesetzt.

5

10

20

25

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden als Phosphorylierungsreagenzien Phosphorhalogenide, insbesondere Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, gegebenenfalls in einem gegen die Reagenzien inerten Verdünnungsmittel sowie gegebenenfalls in Gegenwart von Lewis-Säuren eingesetzt.

Als Lewis-Säuren werden genannt: AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, SbCl<sub>5</sub>, SnCl<sub>4</sub>, CuCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>2</sub>, AgBF<sub>4</sub>, AgSbF<sub>6</sub>, AgClO<sub>4</sub>, LiClO<sub>4</sub>, Br<sub>2</sub>.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen von 0 bis 150°C, bevorzugt bei 0 bis 80°C, besonders bevorzugt bei 0 bis 60°C.

Als Verdünnungsmittel kommen alle gegenüber den Reagenzien inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylether-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüberhinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die Depsipeptide werden mit einem Überschuß Reagenz (5 bis 10 Äquivalente) und einem Überschuß Lewis-Säure (15 bis 20 Äquivalente) umgesetzt.

10

15

20

Nach erfolgter Umsetzung wird das Verdünnungsmittel abdestilliert und die sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten oder phosphorylierten Verbindungen der Formel (I) in üblicher Weise, z.B. chromatographisch, gereinigt.

Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todefälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparsiten zählen Cesthoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp..

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomsa spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andyra spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp.,

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp-, Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp.,

15

Opisthorchis spp., Clonorchis spp. Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

5 Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Stronylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cylindropharynx spp., Poteriostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp..

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heterakis spp..

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..

Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp..

15

20

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramusculär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

#### Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

25 Emulsionen und Suspension zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; Halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

10

15

20

25

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylakohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale

Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdikkungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

Aufgieß. Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

15 Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

25 Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B.DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

25

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-bigylcerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C<sub>8-12</sub> oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsauren. Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylen-glykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge  $C_{16}$ - $C_{18}$ , Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlange  $C_{12}$ - $C_{18}$ , Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett. Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt: Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

15

25

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerin-monostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-ß-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkyl-polyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

WO 96/11945 PCT/EP95/03926

- 16 -

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

5

15

20

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs-und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Starke Gelatine oder linerares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffe, die gegen pathogene Endoparasiten wirken vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenyl-imidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1-10 Gewichtsprozent.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5-90 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 50 Gewichtsprozent.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

#### Beispiel A

In vivo Nematodentest

Haemonchus contortus / Schaf

Experimentell mit Heamonchus contortus infizierte Schafe wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. Die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff in Gelatinekapseln oral appliziert (p.o) oder als Lösung intravenös injiziert (i.v.).

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren (Dosis effectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis effectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Beispiel Nr.	Dosis effecti	va in mg/kg
	p.o	i.v.
1	0,5	0,5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe geht aus den nachfolgenden Beispielen hervor.

## **Herstellungsbeispiele**

# 1. Allgemeine Verfahrensschrift für die Chlorsulfonierung

Eine Lösung eines Depsipeptids (0,523 mmol) in Dichlormethan wird bei 0°C mit Chlorsulfonsäure (37,3 mmol) versetzt, 2 Stunden bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C in Aceton (50 ml) eingetropft. Anschließend wird bei 0°C mit Morpholin (79,4 mmol) versetzt und 12 Stunden bei 60°C nachgerührt. Nach dieser Zeit wird eingeengt, in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit dem Laufmittel tert.-Butylmethylether-Cyclohexan-Methanol = 10:1:0,4 gereinigt. Es werden Depsipeptide der Formel (I) erhalten, in welcher die Substituenten die folgende Bedeutung haben.

# 15 2. Allgemeine Vorschrift für die Sulfonierung

Das entsprechende Depsipeptid (1,05 mmol) wird in 0°C kaltes Oleum (20 %, 25 ml) eingetragen und 1 bis 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf 250 ml Eis gegossen und mit Ba(OH)<sub>2</sub> neutralisiert. Der Rückstand wird abfiltriert und dreimal mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird auf 5 bis 10 ml eingeengt und über einen stark sauren Ionenaustauscher (50 g) mit Wasser chromatographiert. Nach Einengen des Lösungsmittels werden die Depsipeptide der Formel (I) erhalten.

# 3. Allgemeine Vorschrift für die Phosphorylierung

Zu einer auf -10°C gekühlten Suspension von PCl<sub>3</sub> (3 Äquivalente), AlCl<sub>3</sub> (3 Äquivalente) und dem Depsipeptid in Tetrachlormethan wird tropfenweise Sulfonylchlorid (3 Äquivalente) zugegeben. Es wird 1 Minute bei 70°C nachgerührt und überschüssiges SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Tetrachlormethan aufgenommen und unter Kühlung langsam mit einem Überschuß eines Alkohols oder Amins versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mehrfach mit

10

15

wenig Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel liefert die Depsipeptide der Formel (I).

## 4. Allgemeine Vorschrift für die Sulfenylierung

SbCl<sub>5</sub> (0,15 mmol) und AgSbF<sub>6</sub> (0,15 mmol) werden in 2 ml 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur vorgelegt, dann wird eine Löung von Dimethyldisulfid (0,5 mmol) in Dichlormethan (2 ml) zugetropft und zuletzt eine Lösung des Depsipeptids (1,0 mmol) in 1,2-Dichlorethan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 3 bis 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen mit ges. wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequenscht. Es wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel liefert die Depsipeptide der Formel (I).

## 5. Allgemeine Vorschrift für die Thiocyanierung

Eine Lösung des Depsipeptides (1,0 mmol) in Eisessig (5 ml) wird mit Ca(SCN)<sub>2</sub> (2 bis 5 mmol) umgesetzt und bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen und Filtrieren wird mit Wasser verdünnt, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Säulenchromatographie des Rückstandes an Kieselgel liefert die Depsipeptide der Formel (I).

		T		7		
FAB-MS	1247 (100, M*+H)					
R <sup>12</sup>	Me				E	=
R <sup>11</sup>	Me	r	=	r	ε	E
R <sup>10</sup>	'Bu		E		E	E
R <sup>9</sup>	Me		E		ı	*
$\mathbb{R}^8$	'Bu	E	ŧ	=	ı	
R <sup>7</sup>	SO <sub>2</sub> —NOS	SO <sub>2</sub> -N OH	SO <sub>2</sub> —N OMe	SO <sub>2</sub> -N Me	SO <sub>2</sub> -N	SO <sub>2</sub> -N N-Me
R <sup>6</sup>	'Bu	z.	r	=		E
R <sup>5</sup>	Me	=	£	E	E	±
R <sup>4</sup>	iBu	E	r	1	E	E
R³	SO <sub>2</sub> -N O	SO <sub>2</sub> -N OH	SO <sub>2</sub> -N OMe	SO <sub>2</sub> -N Me	SO <sub>2</sub> -N NH	SO <sub>2</sub> -N N-Me
R <sup>2</sup>	Me	ŧ	=	£	E	t
R¹	Me	E	E	±	E	ŧ
ž		7	က	4	5	9

		<u> </u>		T			<u> </u>	<u> </u>	T	1
FAB-MS										
R <sup>12</sup>	ŧ	E	E	E	ŧ	=		£	£	£
R <sup>11</sup>	£	T.	E	=	z	E		:		r
R <sup>10</sup>	£	ż	£	E		E	E	±		ž
R9	±	E	E	E	£	=	ŧ	ε	=	£
R <sup>8</sup>	t	ŧ	E	=	ŧ	E	ε	F	=	
R <sup>7</sup>	$SO_2-N-CH_2$	$SO_2^{-N}-CH_2$ Ne  Me	SO <sub>2</sub> -OMe	SO <sub>2</sub> -OPh	SO <sub>2</sub> -OBu	$SO_2 - OCH_2 - OS$	SO <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe	soo-(cH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N	SO <sub>2</sub> -ОН	S-CN
R <sup>6</sup>	=	E	E	E	E	£		*	E	E
R <sup>5</sup>	I	ŧ	E	t	t	£	E	*	Ŧ.	ŧ
R <sup>4</sup>	*	E	¥	2	=	<b>E</b>	r	ž	E	
R³	$SO_2 - N - CH_2 $	$SO_2-N-CH_2$ Me	SO <sub>2</sub> -OMe	SO <sub>2</sub> -OPh	20 <sub>2</sub> -OBu	SO <sub>2</sub> —OCH <sub>2</sub> —	SO <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe	SO <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N	SO <sub>2</sub> -ОН	S-CN
R <sup>2</sup>		E		E		z	*	ŧ	£	£
$\mathbb{R}^1$	•		E		E	E	E		E	E
r. F.	7	∞	6	10	11	12	13	14	15	16

Nr.	$\mathbb{R}^{1}$	R <sup>2</sup>	R³	<b>₽</b>	RŞ	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	&~	R <sup>9</sup>	R 10	R <sup>11</sup>	R <sup>12</sup>	FAB-MS
17	E	E	S-Me	±	E	E	S-Me	E	-		=	=	
18	E	E	S-Ph	r	E	£	S-Ph	=	·	E	E	-	
19	E	=	S-Pyridy1	E	E	E	S-Pyridyl	±		£	=	=	
20	E		S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OMe	E	=	=	S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OMe	E	-	-	z	=	
21	E	F	S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	æ	z.	=	S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	E	E	=			
22			0 			E .	O	r	#	=	£	=	
			OEt	_			OEt						
23		E	O 	£	E	E	0         		<b>5</b>				
24	E	t	o 	=	=	E	o 		t		t	E	

FAB-MS				
R <sup>12</sup>	E	£	£	ŧ
R <sup>11</sup>	r	£	ŧ	
R 10	=	=	z	t
R³	E	ŧ.	=	E
R <sup>8</sup>	ŧ		=	ı
R <sup>7</sup>	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N 0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N 0	O 	O 	O 
R <sup>6</sup>	=	ı	E	
R <sup>5</sup>	=	£	±	<b>-</b>
자	=	E	E	E
R³	0-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N 0	O 	O     P — NPh <sub>2</sub>   NPh <sub>2</sub>	O 
R <sup>2</sup>	r	E	I .	E
Nr. R <sup>1</sup>	=	•		
Ž.	25	26	27	28

FAB-MS		
R <sup>11</sup> R <sup>12</sup>	t	£
R <sup>11</sup>	ŧ	=
R <sup>10</sup>	£	=
R <sup>9</sup>		r
R <sup>8</sup>	:	
R <sup>7</sup>	O    	
R6	=	=
R5	E	E
R4	ŧ	E
R³	O     PN(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>    N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
$\mathbb{R}^2$	t	-
Nr. R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	E	
Ä.	29	30

20

## **Patentansprüche**

- 1. Verfahren zur aromatischen Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man diese cyclischen Depsipeptide mit Sulfonylierungs-, Sulfenylierungs-, Thiocyanierungs- oder Phosphorylierungsreagenzien gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln umsetzt.
- 2. Aromatisch sulfonylierte, sulfenylierte, thiocyanierte und/oder phosphorylierte cyclische Depsipeptide mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, der sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert ist.
- 15 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

in welcher mindestens einer der Reste

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> für Phenyl oder Benzyl steht, das durch einen Sulfonyl-, Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist

und in welcher ansonsten die Reste

 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste  $C_{1-8}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Aryloxy, Hetaryloxy, O

Carboxy, (-COH), Carboxamid, (-O-C-NH<sub>2</sub>), Imidazolyl, Indolyl,

Guanidino, -SH

oder C<sub>1-4</sub>-Alkylthio substituiert sein kann, ferner für gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Aralkyl stehen,

R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-8</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder C<sub>1-4</sub>-Alkylthio substituiert sein können, sowie für gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Aralkyl stehen.

- Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 3, in welcher mindestens
   einer der Reste R³ bis R¹0 für Benzyl steht, das durch einen Sulfonyl-,
   Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest substituiert ist und in welcher die
   Reste die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.
- Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 3, in welcher einer oder beide Reste R³ und R³ für Benzyl stehen, das durch einen Sulfonyl-,
   Sulfenyl-, Thiocyan- oder Phosphorylrest der Formeln

substituiert ist,

wobei

Hal für Halogen steht,

20

- A für Halogen, Hydroxy, -OR, -NH2, -NHR', -NR'R" steht,
- R für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl oder Aralkyl steht,
- R' für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,
- 5 R" für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl oder Aralkyl steht,

und die Reste R' und R" gemeinsam mit dem angrenzenden Stickstoffatom für einen gegebenenfalls substituiertes heterocyclischen Rest stehen, der noch weitere Heteroatome wie N, O oder S enthalten kann,

und in welcher ansonsten die Reste die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

- 6. Endoparasitizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem aromatischen sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten und/oder phosphorylierten cyclischen Depsipeptid mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, der sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert ist gemäß Anspruch 2.
- 7. Verwendung von aromatischen sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten und/oder phosphorylierten cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, der sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert ist gemäß Anspruch 2 zur Bekämpfung von Endoparasitiziden.
- Verwendung von aromatischen sulfonylierten, sulfenylierten, thiocyanierten und/oder phosphorylierten cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24
   Ringatomen, die aus α-Hydroxycarbonsäuren und α-Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, der sulfonyliert, sulfenyliert, thiocyaniert oder phosphoryliert ist gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.

# WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07K 11/02, C07D 273/00

**A3** 

- (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/11945
- (43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

25. April 1996 (25.04.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/03926

(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Oktober 1995 (05.10.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 37 198.5

18. Oktober 1994 (18.10.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Bechhausen 73, D-42929 Wermelskirchen (DE). PLANT, Andrew [GB/DE]; Walter-Flex-Strasse 20, D-51373 Leverkusen (DE). JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-51383 Leverkusen (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grunder Mühle 2, D-51381 Leverkusen (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 25. Juli 1996 (25.07.96)

- (54) Title: CYCLIC DEPSIPEPTIDE SULFONYLATION, SULFENYLATION AND PHOSPHORYLATION PROCESS
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SULFONYLIERUNG, SULFENYLIERUNG UND PHOSPHORYLIERUNG VON CYCLIS-CHEN DEPSIPEPTIDEN

#### (57) Abstract

A process is disclosed for the aromatic sulfonylation, sulfenylation, thiocyanisation and phosphorylation of cyclic depsipeptides with 6 to 24 ring atoms, composed of  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acids and  $\alpha$ -aminoacids and containing at least one phenyl residue. The process is characterised in that said cyclic depsipeptides are reacted with sulfonylation, sulfenylation, thiocyanisation or phosphorylation reactives, if required in the presence of catalysts, auxiliary substances and/or diluents. Also disclosed are the new compounds so obtained and their use as endoparasiticides.

#### (57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur aromatischen Sulfonylierung, Sulfenylierung, Thiocyanierung und Phosphorylierung von cyclischen Depsipeptiden mit 6 bis 24 Ringatomen, die aus  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren und  $\alpha$ -Aminosäuren aufgebaut sind und mindestens einen Phenylrest enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man diese cyclischen Depsipeptide mit Sulfonylierungs-, Sulfenylierungs-, Thiocyanierungs- oder Phosphorylierungsreagenzien gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln umsetzt sowie neue so erhaltene Verbindungen und ihre Verwendung als Endoparasitizide.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungam	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumānien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internacional Application No

PCT/EP 95/03926 CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C 6 C07K11/02 C07D273/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC **B. FIELDS SEARCHED** Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07K C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category \* Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. P,X EP,A,O 626 376 (BAYER AG) 30 November 1994 2 see page 13, line 57 - line 58; claim 1 PROCEEDINGS OF NOBEL SYMPOSIUM, Х 1.2 vol. 34, 1976, STOCKHOLM, pages 345-372, XP002005330 YU.A.OVCHINNIKOV: "Recent Findings in the Structural and Functional Aspects of the Peptide Ionophores" see page 358; examples 19,20 X,Y INT.J.PEPTIDE PROTEIN RES., 1-3 vol. 12, 1978, COPENHAGEN, pages 7-16, XP002005331 Y.SHIMOHIGASHI ET AL.: "Cyclic Peptides" see page 14; example XIIIA -/--Х Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex. Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance cited to understand the principle or theory underlying the invention "E" earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 2 5, 06, 96 11 June 1996 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

1

Deffner, C-A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 95/03926

	Citation of document, with understoon where appropriate of the relevant	Indowe and a second
шкогу	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	EP,A,O 382 173 (MEIJI SEIKA KAISHA) 16 August 1990 see claim 1	1-3
		,

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 95/03926

Patent document cited in search report	Publication date	Patent memb		Publication date
EP-A-0626376	30-11-94	DE-A- AU-B- CA-A- JP-A- NZ-A- ZA-A-	4317432 6064194 2124054 6340694 260570 9403639	01-12-94 01-12-94 27-11-94 13-12-94 26-01-96 27-01-95
EP-A-0382173	16-08-90	AT-T- AU-B- AU-B- CA-A- CN-A,B DE-D- ES-T- JP-A- NO-B- US-A-	131161 620689 4921590 2009508 1046940 69023934 2083392 3035796 176766 5116815	15-12-95 20-02-92 16-08-90 07-08-90 14-11-90 18-01-96 16-04-96 15-02-91 13-02-95 26-05-92

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interna nales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03926 a. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES I PK 6 C07K11/02 C07D273/00 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07K C07D IPK 6 Recherchierte aber nicht zum Mindestprufstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. Kategorie\* 2 EP,A,O 626 376 (BAYER AG) 30.November 1994 P,X siehe Seite 13, Zeile 57 - Zeile 58: Anspruch 1 1.2 X PROCEEDINGS OF NOBEL SYMPOSIUM, Bd. 34, 1976, STOCKHOLM, Seiten 345-372, XP002005330 YU.A.OVCHINNIKOV: "Recent Findings in the Structural and Functional Aspects of the Peptide Ionophores" siehe Seite 358; Beispiele 19,20 X,Y INT.J. PEPTIDE PROTEIN RES., 1-3 Bd. 12, 1978, COPENHAGEN, Seiten 7-16, XP002005331 Y.SHIMOHIGASHI ET AL.: "Cyclic Peptides" siehe Seite 14; Beispiel XIIIA -/--Siehe Anhang Patentfamilie Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu X Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allem aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiselhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden. Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit berühend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 2 5. 06. 96 11.Juni 1996 Bevollmächtigter Bediensteter Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

1

Fax: (+31-70) 340-3016

Deffner, C-A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internacionales Aktenzeichen
PCT/EP 95/03926

		1/EP 9	5/03926				
Fortsetzi tegorie	etzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr.						
augoric .	becamming der veronenderlich unter Angabe der in Betracht kommender	ı lelic	Betr. Anspruch Nr.				
(	EP,A,0 382 173 (MEIJI SEIKA KAISHA) 16.August 1990 siehe Anspruch 1		1-3				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentsamilie gehören

Interna\_males Aktenzeichen
PCT/EP 95/03926

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0626376	30-11-94	DE-A- AU-B- CA-A- JP-A- NZ-A- ZA-A-	4317432 6064194 2124054 6340694 260570 9403639	01-12-94 01-12-94 27-11-94 13-12-94 26-01-96 27-01-95
EP-A-0382173	16-08-90	AT-T- AU-B- AU-B- CA-A- CN-A,B DE-D- ES-T- JP-A- NO-B- US-A-	131161 620689 4921590 2009508 1046940 69023934 2083392 3035796 176766 5116815	15-12-95 20-02-92 16-08-90 07-08-90 14-11-90 18-01-96 16-04-96 15-02-91 13-02-95 26-05-92